



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenl gungsschrift
⑩ DE 195 29 604 A 1

⑤1 Int. Cl.⁸:
C 07 K 11/00
A 01 N 37/44
A 01 N 43/34

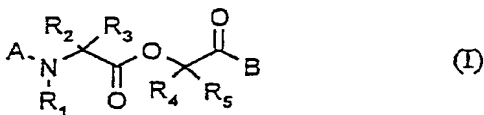
②1 Aktenzeichen: 195 29 604.4
②2 Anmeldetag: 11. 8. 95
④3 Offenlegungstag: 13. 2. 97

DE 195 29 604 A 1

⑦1 Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

⑦2 Erfinder:
Jeschke, Peter, Dr., 51373 Leverkusen, DE;
Scherkenbeck, Jürgen, Dr., 51381 Leverkusen, DE;
Plant, Andrew, Dr., 51519 Odenthal, DE; Harder,
Achim, Dr. Dr., 51109 Köln, DE; Mencke, Norbert,
Dr., 51381 Leverkusen, DE

- ⑤4 Endoparasitizide Mittel auf Basis von Didepsipectiden, neue Didepsipectide und ein Verfahren zu ihrer Herstellung
- ⑤7 Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Didepsipectiden der allgemeinen Formel (I) und deren Salze,



in welcher
die Reste die in der Beschreibung angegebene Bedeutung
haben, sowie neue Didepsipectide und Verfahren zu deren
Herstellung.

DE 195 29 604 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 12. 96 602 067/360

79/28

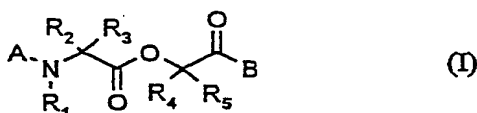
Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Dipeptiden zur Bekämpfung von Endoparasiten, neue Dipeptide und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Bestimmte Dipeptide sind als Ausgangsstoffe für endoparasitizid wirksame cyclische Dipeptide (vgl. Totalsynthese von PF 1022 A: JP-Pat. 05 229 997; Makoto Ohyama et al, Biosci. Biotech. Biochem. 58 (6), 1994, S. 1193—1194; Makio Kobayshi et al, Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. 46, 1994, S. 67—75; Stephen J. Nelson et al, J. Antibiotics 47, (11), 1994, S. 1322—1327; Cyclooctadepsipeptide: WO 93/19053; EP 0 634 408 A1; WO 94/19334; WO 95/07272; EP 626 375; EP 626 376; Cyclohexadepsipeptide: DE-OS 43 42 907; WO 93/25543) und offenkettiger Dipeptide, beispielsweise Oktadepsipeptide (DE-OS 43 41 993), Hexadepsipeptide (DE-OS 43 41 992) oder Tetradepsipeptide (DE-OS 43 41 991) Gegenstand vorveröffentlichter Patentanmeldungen und Publikationen. Einige dieser o.g. Dipeptide sind ebenso Gegenstand nicht vorveröffentlichter deutscher Patentanmeldungen (P 44 40 193.0; P 44 01 389.2).

Die vorliegende Erfindung betrifft:

1. Die Verwendung von Dipeptiden der allgemeinen Formel (I) und deren Salze,



in welcher

R¹ für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Cycloalkyl, Arylalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, die gegebenenfalls substituiert sind, stehen,

R¹ und R² gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind, für einen 5- oder 6-gliedrigen Ring stehen, der gegebenenfalls durch Sauerstoff, Schwefel, Sulfoxyl oder Sulfonyl unterbrochen sein kann und gegebenenfalls substituiert ist,

R² und R³ unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl stehen, die gegebenenfalls substituiert sind, oder

R² und R³ gemeinsam für einen spirocyclischen Ring stehen, der gegebenenfalls substituiert ist,

R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl stehen, die gegebenenfalls substituiert sind, oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam für einen spirocyclischen Ring stehen, der gegebenenfalls substituiert ist,

A für Wasserstoff, Alkyl, Arylalkyl, Formyl, Alkoxydicarbonyl oder für einen Rest der Gruppe G¹



steht,
worin

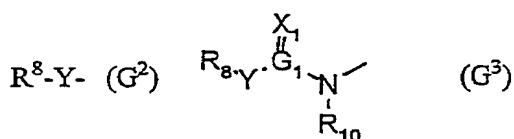


Carboxy, Thiocarboxy, —C=CH—NO₂, —C=CH—CN, —C=N—R⁶, Sulfoxyl, Sulfonyl, —P(O)—OR⁷ oder P(S)—OR⁷ bedeuten kann,

R⁶ für Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy, Alkylcarbonyl, Halogenalkylcarbonyl, Alkylsulfonyl, Nitro oder Cyan steht, und

R⁷ für Wasserstoff oder Alkyl steht, und

Q für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Arylalkyl, Hetaryl oder Hetarylalkyl, die gegebenenfalls substituiert sind, oder gegebenenfalls für einen Rest aus der Gruppe G² und G³



steht,
worin



Carboxy, Thiocarboxy oder Sulfonyl bedeuten kann,

Y für Sauerstoff, Schwefel oder $-NR^9$ steht,

R^8 für den Fall, daß Y für Stickstoff steht, eine über ein Stickstoffatom verknüpfte cyclische Aminogruppe bedeuten kann,

R^8 und R^9 unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl, Arylalkyl, Hetaryl, Hetarylalkyl stehen, die gegebenenfalls substituiert sind, oder

R^8 und R^9 gemeinsam mit dem angrenzenden N-Atom für ein carbocyclisches 5-, 6- oder 7-gliedriges Ringsystem oder für ein 7 bis 10-gliedriges bicyclisches Ringsystem, das gegebenenfalls auch durch Sauerstoff, Schwefel, Sulfoxyl, Sulfonyl, Carbonyl, $-N=O$, $-N=$, $-NR^{11}-$ oder durch quaternisierten Stickstoff unterbrochen sein kann und gegebenenfalls substituiert ist,

R^{10} für Wasserstoff oder Alkyl steht,

R^{11} für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Alkoxy, Alkylalkoxy, Cycloalkoxy, Cycloalkylalkoxy, Aryloxy-, Arylalkoxy, Hetaryloxy, Hetarylalkoxy stehen, die gegebenenfalls substituiert sind, steht, und

B für Hydroxy, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Cycloalkyloxy, Cycloalkylalkyloxy, Aryloxy-, Arylalkoxy, Hetaryloxy, Hetarylalkoxy stehen, die gegebenenfalls substituiert sind, steht, oder für die Reste $-NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}-NR^{12}R^{13}$ und $-NR^{15}-OR^{16}$ steht,

in denen

R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkylalkoxy, Alkylsulfonyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl, Arylalkoxy, Arylsulfonyl, Arylalkyl, Hetaryl, Hetarylalkoxy, Hetarylsulfonyl oder Hetarylalkyl, die gegebenenfalls substituiert sind, stehen oder

R^{12} und R^{13} gemeinsam mit dem angrenzenden N-Atom für ein carbocyclisches 5-, 6-, 7- oder 8-gliedriges Ringsystem oder für ein 7 bis 10-gliedriges bicyclisches Ringsystem, das gegebenenfalls auch durch Sauerstoff, Schwefel, Sulfoxyl, Sulfonyl, Carbonyl, $-N=O$, $-N=$, $-NR^{11}-$ oder durch quaternisierten Stickstoff unterbrochen sein kann und gegebenenfalls substituiert ist,

R^{14} für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Cycloalkyl, Arylalkyl oder Hetarylalkyl, die gegebenenfalls substituiert sind, steht,

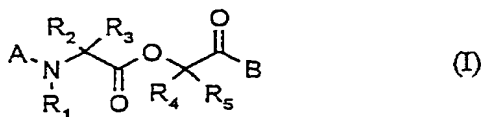
R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkylalkoxy, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Arylalkyl oder Hetarylalkyl, die gegebenenfalls substituiert sind, bedeuten,

R^{15} und R^{16} gemeinsam mit der angrenzenden N-O-Gruppe für einen carbocyclischen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring stehen,

sowie deren optische Isomere und Racemate,

zur Bekämpfung von Endoparasiten in der Medizin und Tiermedizin.

Bevorzugt verwendet werden Dipeptide der allgemeinen Formel (I) und deren Salze,



in welcher

R^1 für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, C_3-6 -Cycloalkyl, Aryl- C_1-2 -alkyl oder Het- C_1-2 -alkyl, die gegebenenfalls substituiert sind, stehen,

R^1 und R^2 gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind, für einen 5- oder 6-gliedrigen Ring stehen, der gegebenenfalls durch Schwefel, unterbrochen sein kann und gegebenenfalls substituiert ist,

R^2 und R^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, C_1-4 -Alkanoyloxyalkyl, C_1-2 -Alkoxyalkyl, Mercaptoalkyl, C_1-2 -Alkylthioalkyl, C_1-2 -Alkylsulfonalkyl, C_1-2 -Alkylsulfonalkyl, Carboxyalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl,

C₁-6-Alkylaminoalkyl, C₁-6-Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzoyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier C₁-2-Alkylreste substituiert sein kann, C₁-4-Alkoxycarbonylaminoalkyl, C₂-6-Alkenyl, C₃-6-Cycloalkyl, C₃-6-Cycloalkyl-C₁-2-alkyl sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Aryl-C₁-2-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C₁-2-alkyl stehen, oder

5 R² und R³ gemeinsam für einen spirocyclischen Ring stehen,

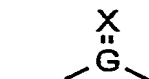
R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, C₁-4-Alkanoyloxyalkyl, C₁-2-Alkoxyalkyl, Mercaptoalkyl, C₁-2-Alkylthioalkyl, C₁-2-Alkylsulfinylalkyl, C₁-2-Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, C₁-6-Alkylaminoalkyl, C₁-6-Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzoyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier C₁-2-Alkylreste substituiert sein kann, C₁-4-Alkoxycarbonylaminoalkyl, C₂-6-Alkenyl, C₃-6-Cycloalkyl, C₃-6-Cycloalkyl-C₁-2-alkyl sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Aryl-C₁-2-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C₁-2-alkyl stehen, oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam für einen spirocyclischen Ring stehen,

15 A für Wasserstoff, C₁-6-Alkyl, Aryl-C₁-2-alkyl, Formyl, C₁-4-Alkoxydicarbonyl oder für einen Rest der Gruppe G¹



steht,
worin

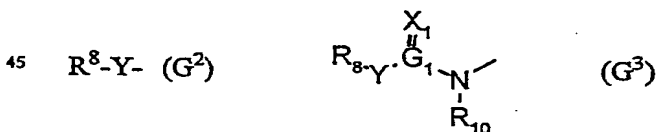


30 Carboxy, Thiocarboxy, -C=CH-NO₂, -C=CH-CN, -C=N-R⁶, Sulfoxyl, Sulfonyl, -P(O)-OR⁷ oder P(S)-OR⁷ bedeuten kann,

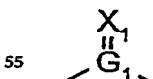
R⁶ für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-4-Alkoxy, C₁-4-Alkylcarbonyl, C₁-4-Halogenalkylcarbonyl, C₁-4-Alkylsulfonyl, Nitro oder Cyan steht, und

35 R⁷ für Wasserstoff oder C₁-4-Alkyl steht, und

Q für geradkettiges oder verzweigtes C₁-6-Alkyl, C₁-6-Halogenalkyl, Hydroxy-C₁-6-alkyl, C₁-4-Alkanoyloxy-C₁-6-alkyl, C₁-2-Alkoxy-C₁-6-alkyl, Mercapto-C₁-6-alkyl, C₁-2-Alkylthio-C₁-6-alkyl, C₁-2-Alkylsulfinyl-C₁-6-alkyl, C₁-2-Alkylsulfonyl-C₁-6-alkyl, Carboxy-C₁-6-alkyl, Carbamoyl-C₁-6-alkyl, Amino-C₁-6-alkyl, C₁-6-Alkylamino-C₁-6-alkyl, C₁-6-Dialkylaminoalkyl, C₂-6-Alkenyl, C₂-6-Alkyl, C₂-6-Halogenalkenyl, C₃-6-Cycloalkyl, sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Aryl-C₁-2-alkyl, Hetaryl oder Hetaryl-C₁-2-alkyl, oder gegebenenfalls für einen Rest aus der Gruppe G² und G³



50 steht,
worin



Carboxy, Thiocarboxy oder Sulfonyl bedeuten kann,

Y für Sauerstoff, Schwefel oder -NR⁹ steht,

60 R⁸ für den Fall, daß Y für Stickstoff steht, eine über ein Stickstoffatom verknüpfte cyclische Aminogruppe bedeuten kann,

R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C₁-6-Alkyl, C₁-6-Alkenyl, C₁-6-Alkyl, C₃-6-Cycloalkyl, C₃-6-Cycloalkyl-C₁-2-alkyl, Aryl, Arylalkyl, Hetaryl, Hetarylalkyl stehen, die gegebenenfalls substituiert sind, oder

65 R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem angrenzenden N-Atom für ein carbocyclisches 5-, 6- oder 7-gliedriges Ringsystem oder für ein 7 bis 10-gliedriges bicyclisches Ringsystem, das gegebenenfalls auch durch Sauerstoff, Schwefel, Sulfoxyl, Sulfonyl, Carbonyl, -N-O-, -N=, -NR¹¹- oder durch quaternisierten Stickstoff unterbrochen sein kann und gegebenenfalls substituiert ist,